



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

Valor Predictivo del Índice neutrófilos/ linfocitos y riesgo de mortalidad en pacientes COVID-19 del Hospital III ESSALUD Puno 2020

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Médico Cirujano

AUTOR:

Alvarez Jove, Lucero Naruska (ORCID:0000-0002-1750-8076)

ASESORA:

Dra. Llaque Sánchez, María Rocio Del Pilar (ORCID: 0000-0002-6764-4068)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades Infecciosas y Transmisibles

TRUJILLO – PERÚ

2020

DEDICATORIA

Quisiera dedicar este trabajo a mis Padres, Eloy y María Elena por todo su amor y apoyo brindado incondicionalmente hacia mi durante todos estos años de mi carrera profesional y a pesar de que el camino fue duro y largo ellos nunca dejaron de creer en mí.

A mis hermanas Fernanda y Claudita que siempre estuvieron a mi lado y fueron parte de mi soporte, también quisiera dedicárselo a toda mi querida familia que desde el primer momento siempre estuvieron motivándome a cumplir uno de mis sueños.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por poner en mi camino a las personas correctas durante mi formación académica y darme la fortaleza para culminar una etapa importante en mi vida.

A mis maestros por los conocimientos impartidos durante mis años de preparación y formación como médico cirujano.

A mi asesora: Dra. Maria Rocío Llaque Sánchez por toda la paciencia, exigencia y conocimiento brindado es durante esta etapa, convirtiéndose en la coautora de este trabajo de investigación.

Al Hospital III ESSALUD Puno por su colaboración y haberme permitido hacer posible el desarrollo del presente estudio; a todo su personal de salud y administrativo por su infinita bondad.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Pág.
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE GRÁFICOS Y FIGURAS	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	4
III. METODOLOGÍA	11
3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:	11
3.2. VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN:	11
3.3. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO:	11
3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:	12
3.5. PROCEDIMIENTO:	12
3.6. MÉTODO DE ANÁLISIS DE DATOS:	13
3.7. ASPECTOS ÉTICOS:	13
IV. RESULTADOS	14
V. DISCUSIÓN	17
VI. CONCLUSIONES	19
VII. RECOMENDACIONES	20
REFERENCIAS	21
ANEXOS:	27

ÍNDICE DE TABLAS

Pág.

Tabla 1: Índice neutrófilos/linfocitos asociado a la mortalidad en pacientes COVID-19.. **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 2: Sensibilidad, Especificidad y Valor predictivo del Índice neutrófilos/linfocitos asociado a la mortalidad en pacientes COVID-19 **¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 3: Características de los pacientes hospitalizados con COVID-19 atendidos en el Hospital III ESSALUD Puno..... **¡Error! Marcador no definido.**

ÍNDICE DE GRÁFICOS Y FIGURAS

Pág.

Figura 1: Curva de ROC del índice neutrófilos/linfocitos como valor predictivo de mortalidad en pacientes COVID-19..... **¡Error! Marcador no definido.**

RESUMEN

En el estudio se evaluó si el índice neutrófilos/linfocitos tiene valor predictivo de mortalidad en pacientes COVID-19, del Hospital III EsSalud Puno durante el 2020. Metodología: Estudio aplicado, no experimental, descriptivo, correlacional, transversal y de valor diagnóstico. La muestra fue constituida por 385 historias clínicas de pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19. Resultados: La edad promedio de los pacientes los fallecidos fue 61.9 años y los no fallecidos 53.9 años ($p=0.000$), el 60.3% fueron de masculinos; el 58.7% (226) presentaba algún factor de riesgo dentro de los cuales los más frecuentes en las personas que fallecieron fue: el 35.6% (48) eran personas mayores de 60 años, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad con 12.6% (25.6) y 7.4% (10). Se estableció la curva de ROC un $INL \geq 3.38$ como punto de cohorte para la mortalidad en pacientes COVID-19, presente en un 96.3% (130) $p=0.000$ IC 95% (0.98 - 1) de los pacientes que fallecieron, la sensibilidad fue del 96,3% y la especificidad del 98%. Se concluye que el índice neutrófilos/linfocitos en el estudio demostró tener un adecuado valor predictivo de mortalidad en pacientes con COVID-19.

Palabras Claves: Índice neutrófilo /linfocitos, mortalidad, COVID-19, valor predictivo, coronavirus.

ABSTRACT

The study evaluated whether the neutrophil / lymphocyte index has a predictive value for mortality in COVID-19 patients at Hospital III EsSalud Puno during 2020. Methodology: Applied, non-experimental, descriptive, correlational, cross-sectional study with diagnostic value. The sample consisted of 385 medical records of hospitalized patients with a confirmed diagnosis of COVID-19. Results: The average age of the deceased patients was 61.9 years and the non-deceased 53.9 years ($p = 0.000$), 60.3% were male; 58.7% (226) had some risk factor, among which the most frequent in people who died were: 35.6% (48) were people over 60 years of age, type 2 diabetes mellitus and obesity with 12.6% (25.6) and 7.4% (10). The ROC curve was established with an $INL \geq 3.38$ as a cohort point for mortality in COVID-19 patients, present in 96.3% (130) $p = 0.000$ CI 95% (0.98 - 1) of the patients who died, the sensitivity it was 96.3% and the specificity 98%. It is concluded that the neutrophil / lymphocyte index in the study proved to have an adequate predictive value for mortality in patients with COVID-19.

Key Words: Neutrophil / lymphocyte index, mortality, COVID-19, predictive value, coronavirus.

I. INTRODUCCIÓN

El coronavirus ha estado presente en el mundo desde tiempos prehistóricos, perteneciendo a una gran familia que se conocía que causaban el resfriado común.¹ Hasta el año 2019 se identificaban 6 clases de coronavirus de la subfamilia Coronaviridae y al orden Nidovirales, de los cuales cuatro tipos son causantes de infecciones en vías respiratorias superiores en un 10 al 30%.² Los otros dos tipos restantes son el síndrome respiratorio agudo severo y el síndrome respiratorio de oriente medio, ambos virus pueden propagarse a un ritmo alarmante.³

A finales del año 2019 se descubrió un nuevo tipo de coronavirus que tuvo origen en la ciudad de Wuhan, situado en China y fue el causante de una inexplicable neumonía viral.⁴ Los primeros días del mes de enero del 2020 se identificó el agente causal y se le denominó SARS-COV 2, el día 11 de marzo fue declarada oficialmente como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) teniendo hasta ese momento más de 20 000 personas diagnosticadas y aproximadamente 1000 muertos.⁵

Actualmente todo el mundo vive las consecuencias de un mortal virus con cifras de mortalidad que son desalentadoras. Desde su aparición más de 33' 540.026 personas han sido contagiadas y más de 1' 006.057 han fallecido a causa del COVID-19.⁶ La situación de mortalidad a nivel mundial es bastante alarmante y el Perú no es la excepción, con cifras que van desde los 890.574 contagiados, 34.197 de mortalidad y con una tasa de letalidad del 3.84% hasta el momento ya que día a día se reportan casos nuevos, la situación a nivel de la región de Puno actualmente es de 26.875 personas contagiadas con 517 personas fallecidas según el registro del sistema de vigilancia mientras el SINADEF reporta 1190 defunciones por Covid-19.⁷ Todos los datos proporcionados anteriormente posicionándonos en el séptimo lugar a nivel mundial de muertes por coronavirus, pero en el primer lugar cuando hablamos de mortalidad por cada 1000 habitantes, cabe recalcar que estos datos son fluctuantes periódicamente y que los datos presentados fueron datos tomados al momento del estudio.⁸⁻⁹

La mortalidad es considerada como uno de los parámetros fundamentales e importantes al momento de evaluar las consecuencias y la magnitud de una epidemia en las distintas áreas geográficas, además, es también el resultado de todas las intervenciones realizadas por las autoridades y el personal sanitario en conjunto para tratar de controlar un agente infeccioso. Las altas tasas de mortalidad alrededor del mundo y sobre todo en el Perú generan problemas políticos y sociales que repercuten en la población, motivo por el cual se está en constante búsqueda de nuevas estrategias para pacientes diagnosticados utilizando diversos exámenes auxiliares como puede el diagnóstico por imágenes, hemogramas, biomarcadores, etc. utilizados sobre todo en pacientes que presentan cuadros de moderados a severos, en los estudios realizados en pacientes que llegan a desarrollar un cuadro severo se evidencia una desregulación en la respuesta inmunitaria indicando un cuadro hiper inflamatorio.¹⁰

Por esta razón el monitoreo de los marcadores de inflamación puede jugar un rol importante en los pacientes y reducir las tasas de mortalidad. Actualmente existen marcadores como la ferritina, la Proteína C Reactiva o (PCR), dímero D y la procalcitonina como posibles predictores de gravedad.¹¹

El índice neutrófilo- linfocito (INL) se define como el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos lo que lo convierte en un marcador simple y económico, se usa como valor de pronóstico actualmente en enfermedades cardiovasculares, infecciosas y oncológicas. La linfopenia es causada por factores como: citoquinas, quimiocinas y hormonas (catecolaminas, cortisol y prolactina) pero además por la apoptosis producida por citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), presente en pacientes que se encuentran con cuadros sépticos; y la neutrofilia es provocada por apoptosis retardada, la estimulación de células madre como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y la migración de los neutrófilos.¹² Ambos resultan componentes de la respuesta celular inflamatoria sistémica, si bien no se conoce un valor establecido para el INL su incremento se refleja la severidad de la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, el índice de neutrófilos/linfocitos se ha utilizado por mucho tiempo como un marcador en múltiples patologías.¹³⁻¹⁴

Problema general: ¿El índice neutrófilos/linfocitos, tendrá valor predictivo de mortalidad en pacientes COVID-19, del Hospital III ESSALUD Puno?

Este trabajo se realiza para sustentar técnicamente la utilidad del INL como un marcador de bajo costo en la letalidad por COVID 19, que se puede emplear en los diferentes niveles de atención cabe mencionar que actualmente no existen estudios en el Perú que permitan refrendar lo encontrado en otras investigaciones.

Objetivo General es: Evaluar si el índice neutrófilos/linfocitos tiene valor predictivo de mortalidad en pacientes COVID-19, del Hospital III ESSALUD Puno.

Objetivos específicos: Establecer la sensibilidad y especificidad del índice neutrófilos/linfocitos, establecer el valor predictivo negativo y positivo, establecer la curva de ROC y determinar las características de la población estudiada según edad, género, factores de riesgo y severidad de la enfermedad.

Las **hipótesis planteadas son:** H1: El índice neutrófilos/linfocitos, tiene valor predictivo de mortalidad en pacientes COVID-19, del Hospital III ESSALUD Puno; H2: El índice neutrófilos/linfocitos, no tiene valor predictivo de mortalidad en pacientes COVID-19, del Hospital III ESSALUD Puno.

II. MARCO TEÓRICO

Wang et al¹⁶ (Wuhan, 2020). En su estudio de cohorte retrospectivo, participaron 131 pacientes diagnosticados con COVID-19, la edad mediana fue de 64 años, de los cuales fallecieron 12 pacientes (9,2%). No hubo diferencias significativas de género y comorbilidades. El análisis reveló que el índice neutrófilos/linfocitos (NLR) al ingreso fue significativamente elevado para los fallecidos, en comparación con los recuperados. el NLR de 3,338 se asoció como buen valor predictivo de mortalidad, con un área bajo la curva (AUC): 0,963, sensibilidad 100,0% y especificidad 84,0%, (IC 95%: 1,385-2,498 y $p < 0,001$). Por lo tanto, el NLR es un biomarcador útil para predecir la mortalidad por todas las causas de COVID-19.

Liu et al¹⁷ (Wuhan, 2020). Estudiaron 254 pacientes con COVID-19 en donde la mortalidad hospitalaria fue 13,47%, aplicaron un análisis multivariado precisaron que había un riesgo $>8\%$ de mortalidad por cada unidad en el aumento del NLR (OR = 1,08; IC del 95% 1,01 a 1,14; $p = 0,0147$), a diferencia de los pacientes que contaban con valores más bajos. El NLR de los pacientes con valores más alto el riesgo de muerte fue 15.04 veces más (OR = 16.04; IC del 95%, 1.14 a 224.95; $p = 0.0395$). El OR ajustado para la mortalidad en hombres fue de 1,10 por cada unidad de aumento de NLR (OR = 1,10; IC 95%, 1,02 a 1,19; $p = 0,016$). Concluyen que el marcador NLR resulta ser un factor de riesgo independiente de mortalidad en hospitalizados con COVID-19, predominando en los varones.

Liu et al¹⁸ (Beijing, 2020). Aplicaron un estudio prospectivo y evaluaron a 61 pacientes con infección confirmada para COVID-19. Obtuvieron que la NRL tenía un c-índice de 0,807 (IC 95%, 0,747-0,944), identificándose como un factor de riesgo independiente de formas graves de enfermedad. Las curvas de calibración se ajustaron bien, la curva de decisión y la curva de impacto clínico mostraron que el NLR tenía un beneficio neto estandarizado superior. Además, se estableció que el NLR se puede identificar en etapas tempranas de la enfermedad. Los pacientes con edad <50 años y NLR $<3,13$ que no presentan riesgo deben ser tratados de forma ambulatoria, los pacientes con edad <50 años y NLR $\geq 3,13$ son de necesidad de

bajo riesgo para sala de aislamiento general, pacientes con edad ≥ 50 y NLR $<3,13$ tienen riesgo moderado y deben ser ingresados en una sala de aislamiento con seguimiento y cuidados de apoyo finalmente pacientes con edad ≥ 50 y NLR $\geq 3,13$ son de riesgo alto y debe transferirse a una Unidad de Cuidados Intensivos.

Xia et al¹⁹ (Hubei, 2020). Exploraron los primeros signos de advertencia de la neumonía grave por el nuevo coronavirus en 63 pacientes (32 grupo general y 31 del grupo grave). Con el análisis de regresión logística multivariante demostró que NLR es un factor de riesgo independiente en pacientes COVID-19 grave; y factor de riesgo independiente para los casos severos (OR = 1.264, IC 95%: 1.046-1.526, $p = 0.015$) con un AUC de 0.831 (IC 95%: 0.730-0.932), un umbral de diagnóstico óptimo de 4,795, sensibilidad de 83.9% y una especificidad de 75%. Concluyen que el NLR se puede utilizar como una señal de alerta temprana para el COVID-19 grave y puede proporcionar una base objetiva para la identificación temprana del COVID-19 grave.

Yang et al²⁰ (China, 2020). Estudiaron el papel clave que desempeña la inflamación provocada por virus COVID-19, consideraron la edad, NLR, proporción de plaquetas a linfocitos (PLR), la proporción de linfocitos a monocitos (MON) y proteína C reactiva (PCR) en 93 pacientes confirmados. En los resultados el NLR elevado y la edad se asociaron significativamente con la gravedad de la enfermedad. El análisis logístico binario identificó un NLR elevado (HR 2,46; IC 95%: 1,98 - 4,57) combinado con la edad (HR 2,52; IC 95%: 1,65 a 4,83) como factores independientes para un resultado clínico deficiente de COVID-19. NLR exhibió el área más grande bajo la curva con 0.841, con una especificidad 63.6% y la sensibilidad 88%.

El umbral óptimo de 3,3 para NLR mostró una posibilidad pronóstica superior de que los síntomas clínicos cambiaran de leves a graves, que tenían la mayor sensibilidad y especificidad, cuando la edad $\geq 49,5$ años y el NLR $\geq 3,3$, el 46,1% de los pacientes con COVID-19 con enfermedad leve se volverán graves en el tiempo medio de 6,3 días por lo que estos pacientes deben ser atendidos; mientras cuando la edad es

<49,5 años y el NLR <3,3 en pacientes con COVID-19 harán enfermedad leve y se les dará de alta aproximadamente a los 13,5 días.²⁰

Ciccullo et al²¹ (Italia, 2020) Con un estudio retrospectivo participaron 74 pacientes que se dividieron en casos de COVID-19 graves y no graves de acuerdo con las directrices italianas, se recopilaron datos demográficos, historia clínica, hallazgos de laboratorio y medidas de tratamiento durante la hospitalización. Tomaron en cuenta las comorbilidades del total de pacientes de los cuales el 32,4% (24) tenían hipertensión, 20,3% (15) enfermedad cardíaca y 10,8% (8) diabetes mellitus tipo 2. Del análisis multivariado obtuvieron que los pacientes que desarrollaron enfermedad grave eran significativamente mayores con una mediana fue de 70 años frente a 56 años; $p = 0,007$ y tenían un NLR significativamente más alto con una mediana de 5,6 frente a 3,0; $p = 0,001$ en comparación con los casos no graves. En el análisis multivariado, la mejoría clínica se predijo por una edad más joven ($p = 0,040$) y un NLR de <3 ($p = 0,010$). En cambio, la admisión a la UCI se predijo con un NLR de > 4 ($p = 0,046$).

Sun et al²² (Wenzhou, 2020). Estudiaron 116 pacientes con COVID-19, 27 fueron diagnosticados como casos graves y entre los casos graves, 9 fueron tratados en UCI. Los datos del examen de rutina de sangre se analizaron y se compararon entre 3 grupos; los pacientes comunes, pacientes graves ingresados en la UCI y pacientes graves no admitidos en UCI. Concluyendo que los pacientes COVID tienen recuentos más bajos de leucocitos, linfocitos, eosinófilos, plaquetas y hemoglobina, pero tienen una mayor proporción de neutrófilos-linfocitos (NLR) y monocitos-linfocitos (MLR) comparando con los controles ($p < 0,001$). En el grupo de UCI grave los pacientes tuvieron el recuento más bajo de linfocitos, pero el recuento más alto de neutrófilos y NLR entre los tres grupos anteriores (todos los valores de $p < 0,05$); Los indicadores NLR y MLR se combinaron para analizar la eficacia diagnóstica del COVID-19 con cuadros graves, y su área bajo la curva alcanzó 0,925. La razón de probabilidades del retraso en días hasta el inicio del aumento del recuento de eosinófilos y predecir el resultado de los pacientes graves en un 2,291.

Basbus et al²³ (Argentina, 2020). Hicieron un estudio de cohorte retrospectivo y estudiaron 131 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19. Analizaron las características de la población, tasa de mortalidad y la relación con niveles de INL ≥ 3 en pacientes graves; el 54% fueron hombres y la mediana 52 años. Dentro de los resultados se encontró 21 pacientes con criterios de gravedad de los cuales 9 requirieron ventilación mecánica, en los análisis del hemograma se observaron un INL ≥ 3 en 18 de 21 pacientes graves lo que se traduce en un 81% y 36 de 110 pacientes con cuadro leve siendo un 33% el total, el OR = 8.74 (IC 95%: 2.74-27.86 y $p < 0.001$). La mortalidad fue del 7% (9), además se encontró que en 7 de 9 pacientes fallecidos tenían un INL ≥ 3 $p = 0.03$. Llegando a la conclusión que el INL junto con otros predictores ya utilizados podría ser muy útil como unos biomarcadores pronósticos.

La estructura de los coronavirus bajo el microscopio da la apariencia de una corona, poseen una forma esférica o irregular, con un diámetro de 125 nm aproximadamente. Los coronavirus se consideran el genoma con mayor tamaño dentro de los virus de ARN contando con un tamaño alrededor de los 26 a 32 kilobases, además son virus ARN de cadena simple²⁴. La estructura de los coronavirus consta de 4 principales proteínas estructurales de glicoproteínas como: espiga o (S), membrana o (M), nucleocápside ó (N) y finalmente envoltura o (E), además de contar con 16 proteínas no estructurales que se encuentran involucradas en los procesos de transcripción y replicación del virus.²⁵

Para hablar acerca de la fisiopatología, tenemos que mencionar dos procesos fisiopatológicos importantes, el primero es que consta de un efecto citopático siendo el resultado de las infecciones virales presente en los 3 primeros estadios; La fase temprana o llamada también estadio I, siendo el resultado de la replicación viral la cual por cambios bioquímicos, la infección por COVID -19 activando nuestro sistema inmune innato y provocando una respuesta excesiva lo que se traduce con la aparición de síntomas leves, además esta etapa está asociada con linfopenia, elevación LDH y del Dímero-D, las personas mayores que cuentan con un debilitado sistema inmune, el virus produce daño tisular a nivel pulmonar, activando a los

granulocitos, macrófagos y conduciéndolos una liberación masiva de citoquinas proinflamatorias.^{26,27,28}

El estadio II o fase pulmonar se caracteriza por la estimulación de la inmunidad adaptativa que si bien al inicio logra una reducción de la viremia desencadena el inicio de la cascada inflamatoria provocando daño a nivel tisular, en esta etapa empieza la afección pulmonar y conllevar a una insuficiencia respiratoria aguda (IRA), al descenso de la linfopenia y la elevación de las transaminasas y PCR.²⁹ Finalmente el estadio III o la fase hiper inflamatoria, caracterizada por insuficiencia multiorgánica fulminante y deterioro de la función pulmonar como resultado de la respuesta inmune no regulada de una tormenta de citoquinas. El TNF α , la IL-6, las citocinas proinflamatorias, el G-CSF, las quimiocinas, interleucina 1 β (IL-1 β), proteína 10 y la proteína-1 que se considera un quimioatrayente de macrófagos encontrándose elevados en pacientes COVID-19.³⁰⁻³¹ La tormenta producida por las citocinas desempeña un papel importante en la inmunopatología del virus, se ha identificado que la IL-6 inicia la respuesta contra el virus y promueve su depuración a través de los neutrófilos.³²

El segundo proceso fisiológico es la respuesta inflamatoria no regulada del huésped, esta es la última etapa posterior a la pro inflamatoria y caracterizada por el agotamiento de los linfocitos por una muerte inducida por los ligamento Fas y porque el virus podría infectar a los linfocitos.^{32,33} El endotelio como con la respuesta inflamatoria al efecto citopático, los microtrombos ocasionan la oclusión de pequeños vasos en el lecho vascular pulmonar por el estado de hipercoagulabilidad que contribuye a la hipoxia afectando a la relación ventilación/perfusión y repercusión sistémica por estar asociado a coagulación intravascular diseminada (CID), los microtrombos se encuentran presentes en los pulmones. La disfunción endotelial debido a la reacción inflamatoria producida acarrea a un entorno pro-trombótico.³³

La vía por la cual se da la transmisión entre humanos es producto del contacto con las secreciones de las personas que han contraído el virus, principalmente por el contacto directo con las gotas flugge que son capaces de transmitirse a hasta los 2

metros de distancia y el contacto de los fómites o de las manos con las secreciones seguidas del contacto con la mucosa conjuntival, nasal y oral. La transmisión vertical o de madre a hijo por el estrecho contacto en el nacimiento, no se ha logrado identificar al virus en cordón umbilical, líquido amniótico ni en la leche materna.^{34,35}

Actualmente se considera un periodo de incubación dura entre quinto y sexto día aproximadamente y con un rango promedio que comprende de 1 a 14 días. Se ha observado que la transmisión de la infección inicia al primer o segundo día antes de la aparición de síntomas. Aún no se conoce si la intensidad de la transmisión es igual en personas sintomáticas en comparación con las asintomáticas, aunque no se ha notado diferencia de la carga viral en ambos grupos.³⁵

Según la norma técnica establecida por el MINSA la clasificación clínica para COVID-19 según la gravedad, considerándose como casos moderados a todas las personas con infección respiratoria aguda con algunos de los siguientes criterios: dificultad respiratoria o disnea, saturación de oxígeno menos del 95%, frecuencia respiratoria (FR) mayor 22 rpm, alteración del estado de conciencia, signos radiológicos y clínicos de neumonía y un recuento linfocitario menor 1000 células/uL e hipotensión arterial o shock la situación en los casos severos es toda personas con IRA y además con dos o más de los siguientes criterios: FR mayor 22 rpm o PaCO₂ menos 32 mmHg, alteración del estado de conciencia, PaO₂ menos de 60 mmHg o PaFi menos de 300, PAS menor de 100 mmHg o una PAM menor de 65 mmHg, lactato sérico menos de 2 mosm/L y signos clínicos de fatiga muscular como son el aleteo nasal, el desbalance tóraco- abdominal y la utilización de los músculos accesorios.³⁶

Una vez realizada la clasificación de gravedad, se calcula el nivel de riesgo clínico considerando ítems como: La presencia de comorbilidades, edad, la cantidad de linfocitos ($\times 10^5/L$) y LDH (U/L) considerándose 7 a 10 puntos como un riesgo alto y deben contar con evaluación médica más de una vez al día. Dentro de los factores de riesgo asociados podemos encontrar adultos mayores o > de 60 años y como parte de las comorbilidades que afectan podemos encontrar: paciente con enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, obesidad o IMC >30, diabetes

tipo 2, enfermedad pulmonar crónica o EPOC, asma, insuficiencia renal crónica o IRC y finalmente pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento inmunosupresor.³⁶

III. METODOLOGÍA

3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

Tipo: Aplicado

Diseño de Investigación: No experimental, descriptivo, correlacional, transversal, de valor diagnóstico de la prueba ³⁷ (ANEXO 01).

3.2. VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN:

Variable 1: Valor predictivo del Índice Neutrófilo / Linfocito

Variable 2: Mortalidad de pacientes por COVID - 19

Operacionalización de variables: (ANEXO 02)

3.3. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO:

Población: Estuvo compuesta por pacientes mayores de 16 años hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19 y que acudieron al Hospital III ESSALUD PUNO durante el periodo de Marzo – Diciembre del 2020.

Criterios de inclusión:

- Pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID -19 confirmado.
- Pacientes con historias clínicas completas.
- Pacientes con hemograma completo.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 15 años
- Pacientes que se encuentren recibiendo actualmente quimioterapia.
- Pacientes diagnosticados con el virus de inmunodeficiencia Humana adquirida o VIH.
- Pacientes que hayan presentado eventos de cardiopatía isquémica en los últimos 3 meses.

- Pacientes que no cuenten con historias clínicas completas.

Muestra:

Tamaño de muestra: Se aplicó la fórmula para estudios con población infinita ³⁷. (ANEXO 03)

Muestreo: Se ejecutó un muestreo probabilístico y aleatorio simple ³⁷.

Unidad de Análisis: Cada paciente diagnosticado con Covid -19

Unidad de Muestra: La historia clínica de cada paciente

3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Técnica: Se realizó la revisión documentaria de las historias clínicas.³⁷

Instrumento: Se elaboró una ficha de recolección de datos que cuenta con tres partes: En la primera parte se consideran las características de la población estudiada (edad, género, severidad de la enfermedad y factores de riesgo). La segunda parte se encuentra la variable independiente (Valor absoluto de neutrófilos y valor absoluto de linfocitos tomados del hemograma de ingreso) y finalmente una tercera parte variable dependiente (Estado actual del paciente).

Validación y Confiabilidad del Instrumento: El instrumento fue validado mediante la técnica de juicio de especialistas ³⁷ conformados por 03 médicos de Medicina Interna, quienes evaluaron las variables y que todos los datos tomados de la ficha de recolección sean objetivos y cumplan para la realización del estudio.

3.5. PROCEDIMIENTO:

Se solicitó la autorización del director del Hospital III ESSALUD de la ciudad de Puno para tener acceso a las historias clínicas de todos los pacientes hospitalizados y diagnosticados con COVID-19 durante el periodo de Marzo –

Diciembre del 2020 y posteriormente se transcribió los datos a la ficha de recolección elaborada para tal fin.

3.6. MÉTODO DE ANÁLISIS DE DATOS:

Los datos fueron procesados en el programa Microsoft Excel y el programa estadístico SPSS V26.0 en español para su tabulación y análisis. Se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN con su respectivo IC al 95%; se construyó la curva ROC ³⁷ para conocer la exactitud pronóstica del INL en la predicción de mortalidad en pacientes Covid-19 y se analizó las características de la población.

3.7. ASPECTOS ÉTICOS:

Se realizó este estudio tomando en cuenta los aspectos de la Declaración de Helsinki II, considerando los numerales 12, 22 y 23.³⁹ Además, que se cumplió con la Ley general de salud garantizando la protección de los principios éticos y el código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú, manteniendo el anonimato del paciente de la información obtenida a través de las historias clínicas, como se indica en el art. 95.^{40,41} cabe mencionar que solo se trabajará con las historias clínicas de los pacientes motivo por el cual no fue necesario el consentimiento informado.

IV. RESULTADOS

Tabla 1: Índice neutrófilos/linfocitos asociado a la mortalidad en pacientes COVID-19

Valor Del Índice	Mortalidad				Total		Estadística	p
	Si		No					
	N	%	N	%	N	%	X ² =16.5	0.00
≥ 3.387	130	96.3	5	2	153	39.7		
<3.387	5	3.7	245	98	232	60.3		
Total	135	100	250	100	385	100		

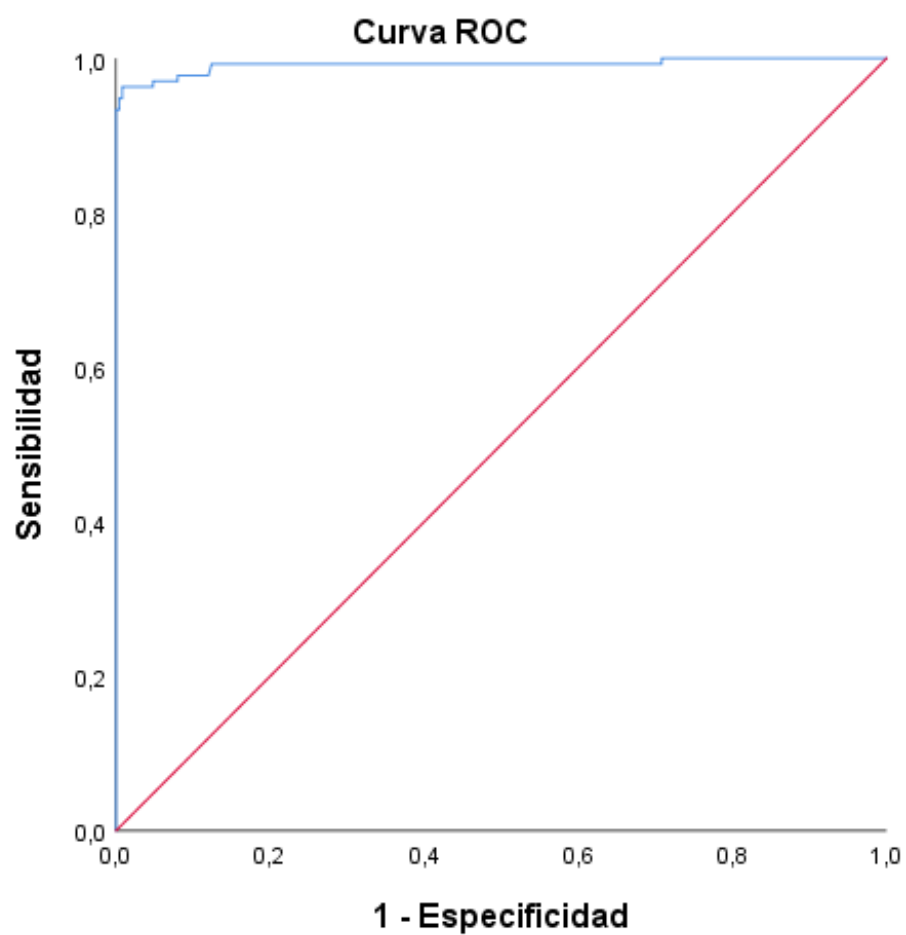
Fuente: Salida de Epidat 4.1 (Anexo 05-1)

Tabla 2: Sensibilidad, Especificidad y Valor predictivo del Índice neutrófilos/linfocitos asociado a la mortalidad en pacientes COVID-19

Sensibilidad y Especificidad	Valor	IC (95%)	
		Li	Ls
Sensibilidad	96.3 %	92.74	99.85
Especificidad	98 %	96.06	99.94
Índice de Validez	97.4 %	95.68	99.12
Valor Predictivo (+)	96.3 %	92.74	99.85
Valor Predictivo (-)	98 %	96.06	99.94

Fuente: Salida del Software Epidat 4.1 (Anexo 05-1)

Figura 1: Curva de ROC del índice neutrófilos/linfocitos como valor predictivo de mortalidad en pacientes COVID-19



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Fuente: Salida del Software Epidat 4.1

Tabla 3: Características de los pacientes hospitalizados con COVID-19 atendidos en el Hospital III ESSALUD Puno

	Mortalidad				Total		<i>p</i>
	Si		No				
	N	%	N	%	N	%	
Edad Promedio	61.9±13.4		53.9±14.7				t=5.8 0.00
Género							
Femenino	35	25.9	118	47.2	153	39.7	X²=16.5 0.00
Masculino	100	74.1	132	52.8	232	60.3	
Dx COVID 19							
Rápida	88	65.2	130	52.0	218	56.6	X²=6.2 0.01
Molecular	47	34.8	120	48.0	167	43.4	
Factores De Riesgo							
No presenta	26	19.3	133	53.2	159	41.3	X²=60.1 0.000
Mayor de 60 años	48	35.6	50	20.0	98	25.5	
Obesidad	10	7.4	15	6.0	25	6.5	
DM2	17	12.6	15	6.0	32	8.3	
Otros	34	25.2	37	14.8	71	18.4	
SEVERIDAD							
Moderado	56	41.5	215	86.0	271	70.4	X²=83.1 0.000
Severo	79	58.5	35	14.0	114	29.6	
Total	135	100.0	250	100.0	385	100.0	

Fuente: Ficha de recolección de datos

V. DISCUSIÓN

En el estudio se evalúa si el índice neutrófilos/linfocitos tiene valor predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 del Hospital III ESSALUD Puno.

En la tabla 1, se evidenció principalmente la asociación entre el índice neutrófilos/linfocitos y la mortalidad en pacientes COVID-19, se aprecia que el $INL \geq 3.387$ estuvo presente en un 96.3% (130) de los pacientes que fallecieron y el $INL < 3.387$ en el 98% (245) de pacientes que fueron dados de alta $p=0.000$.

Similar reporta, Wang et al¹⁶ INL al ingreso de 3,338 se asociaba como valor predictivo de mortalidad, un área bajo la curva (0,963) y $p < 0,001$; por su parte Basbus et al²³ en su estudio mencionó que 7 de los 9 pacientes que fallecieron contaban con un $INL \geq 3$ $p = 0.03$, ambos estudios cuentan con valores de cohorte muy similares al nuestro estudio. Similar Liu et al¹⁸ (< 50 años y $NLR < 3,13$ no presentan riesgo y < 50 años y $NLR \geq 3,13$ bajo riesgo; ≥ 50 años y $NLR < 3,13$ riesgo moderado, ≥ 50 años y $NLR \geq 3,13$ alto riesgo).

En la tabla 2, Se obtienen los datos de sensibilidad de 96.5% (IC 95% 92.7 - 99.8), especificidad de 98% (IC95% 96.06 – 99.94). Por último, también se observa el Valor Predictivo (+) 96.3% (IC 95% 92.74 - 99.85) y Valor Predictivo (-) 98% (IC 95% 96.06 – 99.94). Similares resultados a los de Wang et al¹⁶ Sensibilidad 100%, Especificidad del 84.4% (IC 95% 1,385-2,498) y $p < 0,001$, concluyendo que el INL es un biomarcador útil para predecir la mortalidad.

En la figura 1, Se muestra la curva de ROC, en donde se determina que el punto de cohorte del índice neutrófilos/linfocitos es del ≥ 3.387 , complementariamente podemos observar en el (Anexo 05 -1) que la mayor sensibilidad de la prueba recae en 96,3% y un valor de $1 - \text{Especificidad}$ mínima 0.012 como valor predictivo de mortalidad, además el área al ser más cercana a la unidad nos da una confiabilidad de la prueba del 99% (Anexo 05 -2).

En la tabla 3, Se describe las características de la población en estudio, siendo la edad promedio de los pacientes los fallecidos fue 61.9 años y los no fallecidos de 53.9 años ($p=0.000$); del total de pacientes, predomina el género masculino con 60.3% (232) el diagnóstico se realizó mayoritariamente 56.6% (218) con la prueba PR (+); el 58.7% (226) de pacientes presentaba algún factor de riesgo dentro de los cuales el 25.5% (98) pacientes eran mayores de 60 años, 8.3% con DM2, 6.5% (25) obesidad.

En relación a los pacientes fallecidos el 29.6% (114) presentaron un cuadro severo. Similar resultado muestra Wang et al¹⁶ (edad media de 64 años), no encuentra diferencias significativas en relación al género y comorbilidades; Ciccullo et al²¹ (>70 años), también este autor reporta que las comorbilidades más frecuentes encontradas fueron: hipertensión 32,4% (24) enfermedad cardíaca 20,3% (15) y DM2 10,8% (8). También Yang et al²⁰ en su estudio mostró que su población presentó comorbilidades como: hipertensión 66,8%, DM2 54,2%, insuficiencia cardíaca 37,5% e insuficiencia renal 33,3%.

VI. CONCLUSIONES

1. El índice neutrófilos/linfocitos tiene valor predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 cuando ≥ 3.387 , demostrando utilidad en el pronóstico.
2. La sensibilidad y la especificidad del índice neutrófilos/linfocitos para predecir la mortalidad en pacientes COVID -19 es del 96,3% y 98%.
3. El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo del índice de neutrófilo/linfocito fue del 96,3. % y 98 %.
4. La curva de ROC ha determinado que el punto de cohorte del índice neutrófilos/linfocitos es del ≥ 3.38 .
5. En relación a las características de la población, en relación al género fue el masculino con un 60.3%, el factor de riesgo más frecuente fueron los mayores de 60 años 25.5% y el cuadro de severidad más frecuente fue el moderado con un 70.4%.

VII. RECOMENDACIONES

Se podría ampliar el estudio obteniendo datos en diferentes momentos de evolución de la enfermedad, para evidenciar mejor las variaciones el INL en los pacientes con COVID.

Considerar, realizar un estudio de análisis multivariado que permita analizar la variación del valor predictivo de forma más precisa en relación a las características poblacionales, factores de riesgo y severidad.

Se sugiere realizar estudios multicéntricos para evaluar si existen diferencias en otras regiones de nuestro país, en relación a las diferentes características ambientales, étnicas.

REFERENCIAS

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* [Internet]. 2020 Feb [citado 2020 Oct 2] ;395(10224):565–574. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30251-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30251-8/fulltext)
2. Clerkin, K., Fried J. A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J. M., Masoumi A., et al. (2020). COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 141(20), 1648–1655. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.046941>
3. Arshad Ali S, Baloch M, Ahmed N, Arshad Ali A, Iqbal A. The outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)—an emerging global health threat. *Journal of Infection and Public Health* [Internet]. 2020 Apr; [citado 2020 Oct 2] 13(4):644–6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120303658>
4. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005 Oct 28;310(5748):676-9. DOI: [10.1126/science.1118391](https://doi.org/10.1126/science.1118391).
5. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. *Who.int* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2020 Oct 2]; Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>
6. Coronavirus Update (Live): 44,113,743 Cases and 1,169,178 Deaths from COVID-19 Virus Pandemic - Worldometer [Internet]. *Worldometers.info*. 2020 [cited 2020 Oct 2]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
7. Covid 19 en el Perú - Ministerio de Salud [Internet]. *Minsa.gob.pe*. 2020 [cited 2020 Oct 2]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
8. Fallecidos por COVID-19 - [Ministerio de Salud - MINSA] | Plataforma Nacional de Datos Abiertos [Internet]. *Datosabiertos.gob.pe*. 2020 [citado 2020 Oct 2].

Disponible en: <https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/fallecidos-por-covid-19-ministerio-de-salud-minsa>

9. ArcGIS Dashboards [Internet]. Arcgis.com. 2020 [citado 2020 Oct 2]. Disponible en: <https://www.arcgis.com/apps/opstdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
10. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Jul 28;71(15):762-768. PMCID: PMC7108125, PMID: 32161940, DOI:10.1093/cid/ciaa248.
11. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-62 Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)30566-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30566-3.pdf)
12. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016;14(5):573-7. Pub 2016 Mar 4.1154788. PMID: 26878164, DOI: 10.1586/14779072.2016
13. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. Ecancermedicalscience. 2016 Dec 12;10:702; PMCID: PMC5221645. PMID: 28105073, DOI: 10.3332/ecancer.2016.702.
14. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydın YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. Am J Emerg Med. 2014 Dec; 32 (12):1476-80. Epub 2014 Sep 6. PMID: 25264245. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.09.001.
15. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. [citado 2020 Oct 2]. Disponible en: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/download/858/1187/1244>
16. Wang X, Li X, Shang Y, Wang J, Zhang X, Su D, et al. Ratios of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study in a single

- medical centre. *Epidemiol Infect.* 2020 Sep 9; 148:e211. PMID: 32900409; DOI: 10.1017/S0950268820002071.
17. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020 Jul; 81(1):e6-e12. pub 2020 Apr 10. PMID: 32283162; DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
 18. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. 2020 Feb 12 [citado 2020 Oct 27]; Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021584v1.full.pdf+html>
 19. Xia X, Wen M, Zhan S, He J, Chen W. [An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2020 Mar 30;40(3):333-336. Chinese; PMCID: PMC716730, PMID: 32376581, DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.06.
 20. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020 Jul; 84:106504. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32304994; DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106504.
 21. Ciccullo A, Borghetti A, Zileri L, Tosoni A, Lombardi F, Garcovich M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinical outcome in COVID-19: a report from the Italian front line. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Aug;56(2):106017. Epub 2020 May 11; PMCID: PMC7211594, PMID: 32437920; DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106017.
 22. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta.* 2020 Aug; 507:174-180. Pub 2020 Apr 24. PMID: 32339487; DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.024.
 23. Basbus L, Lapidus MI, Gano IM, Puga MC, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de covid-19. En Buenos Aires, Argentina; *Medicina* 2020; Vol. 80 (Supl. III): 31-36. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/s3/31.pdf>
 24. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016 Jun;

- 24(6):490-502. Pub 2016 Mar 21. PMID: 27012512; DOI: [10.1016/j.tim.2016.03.003](https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003).
25. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Mar; 17(3):181-192. PMID: 30531947; DOI: [10.1038/s41579-018-0118-9](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9).
 26. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept.* 2012; 2012:256294. Pub 2012 Mar 20. PMID: 22536270; DOI: [10.1155/2012/256294](https://doi.org/10.1155/2012/256294).
 27. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar; 63(3):364-374. Pub 2020 Feb 9. PMID: 32048163; DOI: [10.1007/s11427-020-1643-8](https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8).
 28. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 27 de Noviembre de 2003; 426 (6965):450-4. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7095016/pdf/41586_2003_Article_BFnature02145.pdf
 29. Diaz J, Baller A, Fischer W, Fletcher T, Bonet Semenas M, Banerjee A. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected [Internet]. *Who.int.* 2020 [citado 9 October 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>
 30. Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *medRxiv* 2020; published online Feb 22. DOI:[10.1101/2020.02.16.20023671](https://doi.org/10.1101/2020.02.16.20023671).
 31. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, Zhou Y, Du L. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020 Jun; 17(6):613-620 Pub 2020 Mar 19. PMID: 32203189; DOI: [10.1038/s41423-020-0400-4](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4).

32. Alves Cunha A, Quispe Cornejo A, Ávila Hilari A, Valdivia Cayoja A, Chino Mendoza J, Vera Carrasco O. Breve historia y fisiopatología del covid-19. Cuad. - Hosp. Clín. [Internet]. 2020 Jul [citado 2020 Oct 27] ; Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100011&lng=es
33. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. Immunity. 2020 Jun, Volume 52, Issue 6, Pages 910-941. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320301837>
34. Fuk-Woo J, Yuan S, Kok KH, Kai-Wang T, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020; 395(10223): 514-523. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).
35. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Working Committee on Perinatal and Neonatal Management for the Prevention and Control of the 2019 Novel Coronavirus Infection. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). Ann Transl Med. 2020 Feb; 8(3):47. PMID: [32154287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154287/); DOI: [10.21037/atm.2020.02.20](https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.20).
36. Resolución Ministerial N° 839-2020-MINSA [Internet]. Www.gob.pe. 2020 [citado 2020 Oct 13]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/1264399-839-2020-minsa>
37. Hernández R. Metodología de la Investigación [Internet]. México; McGRAW-HILL;2014 Abr. [citado el 11 de Oct. De 2020.]; Disponible desde: <https://www.uca.ac.cr/wp-content/uploads/2017/10/Investigacion.pdf>
38. Mortalidad. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2017 Aug 7 [citado 2020 Oct 11]; Disponible en: <https://www.who.int/topics/mortality/es/>
39. . Declaración de Helsinki de La Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2008 [citado el 14 de octubre de 2020]. Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf

40. Ley general de salud. No 26842. Concordancias: D.S.No 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2011. [Internet]. [citado el 14 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.mef.gob.pe/contenidos/servicios_web/conectamef/pdf/normas_legales_2012/NL20140330.pdf
41. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología. [citado el 14 de octubre de 2020] Disponible en: http://medicina.unmsm.edu.pe/etica/images/Postgrado/Instituto_Etica/Codigo_etica_cmp_OCT-2007.pdf

ANEXOS:

ANEXO 01: DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Sensibilidad	$A / A + C$
Especificidad	$D / B + D$
VPP	$A / A + B$
VPN	$D / C + D$

Prueba Diagnostica	Fallecidos	Pacientes de alta
INL elevado	A	B
INL no elevado	C	D

ANEXO 02: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
VI: Valor predictivo del Índice Neutrófilo / Linfocito	Es la división entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos ¹²	De la historia clínica se obtiene los datos del hemograma.	-Valor absoluto de Neutrófilos -Valor absoluto de Linfocitos Sensibilidad > 90% Especificidad >90 % VPP >90% VPN >90 %	Cuantitativo Continuo
VD: Mortalidad en pacientes con COVID – 19	Considerado el número de fallecidos de una población durante un periodo de tiempo determinado ³⁸	De la historia clínica se obtiene la evolución.	-Paciente de alta -Paciente fallecido	Cualitativo Nominales
	Características de la población	Edad	16 – 25 años 26 – 59 años > 60 años	Cuantitativo Discreta
		Genero	-Femenino -Masculino	Cualitativo Nominales
		Factores de Riesgo Presentes	-> 60 años -Obesidad -Hipertensión arterial -Diabetes Mellitus -Enf. Pulmonar Crónica. -Asma -Ins. Renal Crónica	Cualitativo Nominales
		Severidad del cuadro clínico	-Moderado -Severo	Cualitativo Ordinales

ANEXO 03: TAMAÑO DE MUESTRA

$$n = Z^2 pq / E^2$$

Dónde:

Z: 1.96

p: 0.5

q: 0.5

E: 0.05

n: 385

ANEXO 04: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

1.-DATOS PERSONALES:

N° de HC: _____

Edad: _____

Género:

F

M

Peso: _____

Talla: _____

2.- DIAGNOSTICO:

RT- PCR: ()

PR (+): ()

3.- FACTORES DE RIESGO:

	SI	NO
Mayor de 60 años		
Obesidad (IMC>30)		
Hipertensión Arterial		
Diabetes Mellitus		
Enf. Pulmonar crónica		
Insuficiencia renal crónica		
Enf. Hepática crónica		
Asma		
Otros		

4.- CLASIFICACIÓN CLINICA SEGÚN LA SEVERIDAD:

MODERADO	
SEVERO	

II.- VARIABLE INDEPENDIENTE:

HEMOGRAMA DE INGRESO		VALOR INL
NEUTRÓFILOS ABSOLUTOS		
LINFOCITOS ABSOLUTOS		

III.- VARIABLE DEPENDIENTE:

Estado actual: Paciente de alta: ()

Paciente fallecido: ()

ANEXO 05:

Tabla 05-1: Curva ROC del índice neutrófilos/linfocitos como valor predictivo de mortalidad en pacientes COVID-19

Índice neutrófilos/linfocitos	Sensibilidad	1 – Especificidad
0.212	1.000	1.000
2.734	1.000	0.708
2.735	0.993	0.708
3.380	0.963	0.020
3.383	0.963	0.016
3.387	0.963	0.012
3.401	0.962	0.012
3.426	0.956	0.008
3.444	0.948	0.008
3.453	0.948	0.004
3.467	0.941	0.004
3.489	0.933	0.004

Fuente: Salida de Epidat 4.1

Tabla 05-2: Confiabilidad del índice neutrófilos/linfocitos como valor predictivo de mortalidad en pacientes COVID-19

Área	Desv. Error ^a	<i>p</i>	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
0.99	0.01	0.00	0.98	1

Fuente: Salida del Software SPSS 26.0

ANEXO 06: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FICHA DE EVALUACIÓN INSTRUMENTO POR EXPERTO

ÍTEM	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ				CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LOS ASPECTOS ESPECÍFICOS							
	CONTENIDO (Se refiere al grado en que el instrumento refleja el contenido de la variable que se pretende medir)		CONSTRUCTO (Hasta donde el instrumento mide realmente la variable, y con cuanto eficacia lo hace)		RELEVANCIA (El ítem es esencial o importante, es decir, debe ser incluido)		COHERENCIA INTERNA (El ítem tiene relación lógica con la dimensión o el indicador que está midiendo)		CLARIDAD (El ítem se comprende fácilmente, es decir, sus sintácticas y semánticas son adecuadas)		SUFICIENCIA (Los ítems que pertenecen a una misma dimensión bastan para obtener la dimensión de esta)	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I-1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I-2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I-3	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I-4	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
II	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
III	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LOS ASPECTOS GENERALES				SI	NO	OBSERVACIONES
El instrumento contiene instrucciones claras y precisas para responder la ficha de cotejos				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Los ítems permiten el logro del objetivo de la investigación				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Los ítems están distribuidos en forma lógica y secuencial				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
El número de ítems es suficiente para recoger la información. En caso de ser negativa la respuesta sugiera los ítems a añadir				<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VALIDEZ						
APLICABLE	<input checked="" type="checkbox"/>	NO APLICABLE	<input type="checkbox"/>	APLICABLE TENIENDO EN CUENTA OBSERVACIÓN		

Validado por

Dr. Guido Gutiérrez Mamani
Doctor a Salud Pública

Fecha 25-11-2020



Dr. Guido Gutiérrez M.
MÉDICO INTERNISTA
CNP 34693 RNE 20712
EPS HOSPITAL CÉSAR VALLEJO
Hospital César Vallejo



FICHA DE EVALUACIÓN INSTRUMENTO POR EXPERTO

ITEM	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ				CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LOS ASPECTOS ESPECÍFICOS							
	CONTENIDO (Se refiere al grado en que el instrumento refleja el contenido de la variable que se pretende medir)		CONSTRUCTO (Hasta donde el instrumento mide realmente la variable, y con cuánto eficacia lo hace)		RELEVANCIA (El ítem es esencial o importante, es decir, debe ser incluido)		COHERENCIA INTERNA (El ítem tiene relación lógica con la dimensión o el indicador que está midiendo)		CLARIDAD (El ítem se comprende fácilmente, es decir, sus sintácticos y semánticos son adecuados)		SUFICIENCIA (Los ítems que pertenecen a una misma dimensión bastan para obtener la dimensión de esta)	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I-1	X		X		X		X		X		X	
I-2	X		X		X		X		X		X	
I-3	X		X		X		X		X		X	
I-4	X		X		X		X		X		X	
II	X		X		X		X		X		X	
III	X		X		X		X		X		X	

CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LOS ASPECTOS GENERALES		SI	NO	OBSERVACIONES
El instrumento contiene instrucciones claras y precisas para responder la ficha de cotejos		X		
Los ítems permiten el logro del objetivo de la investigación		X		
Los ítems están distribuidos en forma lógica y secuencial		X		
El número de ítems es suficiente para recoger la información. En caso de ser negativa la respuesta sugiera los ítems a añadir		X		
VALIDEZ				
APLICABLE	X	NO APLICABLE		APLICABLE TENIENDO EN CUENTA OBSERVACIÓN

Validado por Dr. Jesús Gómez Pinadq

Fecha 25/11/2020


 MARIO CARLAJANO
 INGENIERO EN SISTEMAS
 CIPR. 15317



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FICHA DE EVALUACIÓN INSTRUMENTO POR EXPERTO

ITEM	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ				CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LOS ASPECTOS ESPECÍFICOS							
	CONTENIDO (Se refiere al grado en que el instrumento refleja el contenido de la variable que se pretende medir)		CONSTRUCTO (Hasta donde el instrumento mide realmente la variable, y con cuanto eficacia lo hace)		RELEVANCIA (El ítem es esencial o importante, es decir, debe ser incluido)		COHERENCIA INTERNA (El ítem tiene relación lógica con la dimensión o el indicador que está midiendo)		CLARIDAD (El ítem se comprende fácilmente, es decir, sus sintácticas y semánticas son adecuadas)		SUFICIENCIA (Los ítems que pertenecen a una misma dimensión bastan para obtener la dimensión de esta)	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I-1	X		X			X		X	X			X
I-2	X		X		X		X		X		X	
I-3	X		X			X		X	X			X
I-4	X		X		X		X		X		X	
II	X		X		X		X		X		X	
III	X		X		X		X		X		X	

CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LOS ASPECTOS GENERALES				SI	NO	OBSERVACIONES
El instrumento contiene instrucciones claras y precisas para responder la ficha de cotejos				X		
Los ítems permiten el logro del objetivo de la investigación				X		
Los ítems están distribuidos en forma lógica y secuencial				X		
El número de ítems es suficiente para recoger la información. En caso de ser negativa la respuesta sugiera los ítems a añadir				X		
VALIDEZ						
APLICABLE	X	NO APLICABLE		APLICABLE TENIENDO EN CUENTA OBSERVACIÓN		

Validado por:

Fecha: 26/11/20

MARCO RETAMUSO ZEBALLOS
MÉDICO - CIRUJANO
MÉDICO INTERNISTA
CMP. 64970

ANEXO 07: DOCUMENTOS PRESENTADOS



Solicita: Acceso a base de datos

Señor : Doctor Jhon Raymundo Benites Zapana

Director de ESSALUD PUNO

Distinguido profesional

Lucero Naruska Alvarez Jove, identificado con DNI N° 74659305, bachiller en Medicina Humana y tesista de la Universidad Cesar Vallejo de Trujillo, Ante Ud. con el debido respeto me presento y expongo.

Que vengo realizando el trabajo de investigación de tesis titulado "Valor predictivo del Índice de neutrófilos/linfocitos y riesgo de mortalidad en pacientes COVID – 19 del hospital III ESSALUD PUNO, 2020", motivo por el cual solicito facilidades al acceso a la base de datos, para el cumplimiento de mi trabajo de investigación, los mismos que también se dejara una copia a EsSalud, una vez culminado el trabajo de investigación.

Hago propicia la oportunidad para expresarle mis sentimientos de consideración y estima personal.

Atentamente,

Puno, 15 de diciembre 2020

Lucero Naruska Alvarez Jove
DNI N° 74659305

Cc/archivo



EsSalud

Más y mejor para ti

"Decenio de la Unidad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"

"Año de la Universalización de la Salud"

NOTA N° 0009-DHBIIP-GRAPUNO-ESSALUD-2020

Puno, 02 de enero 2021

Señor:

DR. JUAN CARLOS MENDOZA VELÁSQUEZ

Gerente de Red Asistencial Puno – EsSalud

ASUNTO: REMITO SOLICITUD DE ACCESO PARA BASE DE DATOS DE LA SEÑORITA LUCERO NARUSKA ALVAREZ JOVE.

De mi Consideración:

Tengo el agrado de dirigirme a Usted, para saludarle cordialmente y a su vez remitir la **SOLICITUD DE ACCESO PARA BASE DE DATOS DE LA SEÑORITA LUCERO NARUSKA ALVAREZ JOVE**; se adjunta documento de referencia para conocimiento para conocimiento y fines correspondientes.

Sin otro particular, reitero mi especial consideración y estima.

Atentamente,


Dr. John Benito Zapata
DIRECTOR
HOSPITAL III BASE
RED ASISTENCIAL PUNO

JRBZ/

C.c. Archivo

Folios ()

NIT:	1122	2021	0015
------	------	------	------